

· 热点评论 ·

[编者按] 为了帮助临床医生鉴别、评价和应用当前临床实践中的最佳证据,本刊新创“热点评论”栏目。选取国际知名杂志发表的最新、重要的随机对照研究,真实世界大样本研究,关注未来发展方向的文献(临床研究或转化研究),以及中国学者在国外杂志上发表的重要文献,就研究设计的合理性、结论的可靠性、尚存在的不足、我们在临床实践中应用这些结论时应注意的问题进行深度评论。敬请相关学科的医务工作者关注。

## 阿法替尼用于晚期肺鳞癌二线治疗 ——LUX-Lung 8 研究深度解读

梁 颖

(中山大学肿瘤防治中心内科、华南肿瘤学重点实验室、肿瘤医学协同创新中心, 广州 510060)

[关键词] 晚期肺鳞癌; 阿法替尼; LUX-Lung 8

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2015.06.001

**Afatinib as Second-Line Treatment of Patients with Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung: The Interpretation of LUX-Lung 8 // LIANG Ying**

**Key words:** advanced squamous cell carcinoma of the lung; Afatinib; LUX-Lung 8

**Author's address:** Medical Department, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Cooperative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

鳞状细胞癌是非小细胞肺癌中第二常见的病理组织学类型,约占非小细胞肺癌的20%~30%,预后较差,5年总生存率小于5%。在非鳞癌中,驱动基因(例如EGFR、ALK等)的发现,显著地改善了患者的预后。和腺癌相比,鳞癌可应用的驱动基因及靶向治疗方法甚为缺乏,二线治疗的选择仍然非常有限。多西紫杉醇一直是目前晚期肺鳞癌获得批准的二线治疗金标准,厄洛替尼在2005年被FDA批准用于所有非小细胞肺癌的二线/三线治疗,最近新批准了Ramucirumab(和多西紫杉醇

联用)和PD-1抑制剂Nivolumab。

虽然EGFR突变在肺鳞癌比较罕见(<5%),但是EGFR的过表达和基因扩增却比较常见,临床前研究表明肺鳞癌和ErbB家族信号传导系统密切相关。厄洛替尼是第一代可逆的EGFR-TKI,阿法替尼是第二代口服不可逆ErbB抑制剂,阻断EGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)和HER4(ErbB4)的信号传导。在LUX-Lung 3和LUX-Lung 6两项Ⅲ期临床研究中,阿法替尼显示出和标准含铂两药化疗相比能够改善EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌一线治疗的无进展生存期,并被FDA批准一线用于晚期EGFR突变的非小细胞肺癌。

Soria等医生发表的LUX-Lung 8研究试验是随机比较阿法替尼与厄洛替尼二线治疗含铂方案失败的晚期肺鳞癌患者的多中心Ⅲ期临床试验。由于在临床上鳞癌不常规要求检测EGFR突变情况,因此入组前并未要求筛选EGFR突变的患者。该研究共纳入795例患者,主要研究终点指标为无进展生存期,次要研究终点指标为总生存期。在统计学角度该试验取得了阳性结果,阿法替尼组和厄洛替尼组相比,延长了无进展生存期[2.7个月 vs. 1.9个月,风险比0.81(95%可信区间0.69~0.96), $P=0.0103$ ]和总生存期[7.9个月 vs. 6.8个月,风险比0.81(95%可信区间0.69~0.95), $P=0.0077$ ],两组的客观缓解率无明显差异,分别为6%和3% ( $P=$

[作者简介] 梁颖,医学博士,副主任医师。

0.055 1)。阿法替尼组有较多的3度以上腹泻(10% vs. 2%)和3度黏膜炎(4% vs. 0),厄洛替尼组有较多的3度皮疹/痤疮(10% vs. 6%)。两组均有治疗相关性死亡,其中阿法替尼组有6例,厄洛替尼组有5例,死亡原因包括间质性肺病、肺炎、急性肾功能衰竭。

LUX-Lung 8研究是否能够确定EGFR-TKI作为晚期肺鳞癌的标准二线治疗? TAILOR试验和DELTA试验均未显示EGFR-TKI在未经选择/野生型晚期非小细胞肺癌中优于常规化疗。除非患者有特殊的口服治疗的需求或者有化疗的禁忌证,否则厄洛替尼在很多医院尚不作为鳞癌二线治疗的首选推荐,肿瘤科医生最常用的二线治疗方案仍然是化疗。因此,使用多西紫杉醇而不是厄洛替尼作为二线治疗的对照组更为合理,或者应该增加多西紫杉醇作为第三组比较。此外,在阿法替尼与厄洛替尼头对头比较中,虽然在统计学角度取得的是阳性结果,然而仅有不到1个月的无进展生存期和1个多月的总生存期获益以及较多的3度不良事件,阿法替尼在临床实践中的价值有待

进一步商榷。近期免疫治疗的进步更为瞩目,Nivolumab和多西紫杉醇头对头比较在转移性肺鳞癌二线治疗的Checkmate 017研究中,Nivolumab显示出客观缓解率、无进展生存期的优势,降低了41%的死亡风险,延长中位总生存期3.2个月,使1年生存率增加了接近1倍,不良反应也较低(Nivolumab组有7%的患者出现3/4度不良事件,而多西紫杉醇组为55%),基于以上数据,美国FDA 2015年3月批准Nivolumab用于转移性肺鳞癌二线治疗。虽然缺乏直接的随机研究数据,但是Nivolumab可能在疗效和不良反应方面均优于阿法替尼,有望作为新一代的二线标准治疗。

评价文献:Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus Erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): An open-label randomised controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (8): 897-907.

[收稿日期] 2015-11-24

.....

## 《循证医学》杂志开通 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统的通知

为了进一步提高办刊质量和水平,方便作者投稿和跟踪审稿进度,让编委和审稿人规范且更轻松地完成审稿工作,《循证医学》杂志于2011年2月1日起采用汤森路透集团的 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

汤森路透是全球领先的专业信息和在线工作流平台提供商,是科学引文索引(SCI)的出版者。ScholarOne Manuscripts 是汤森路透集团的旗舰产品,是世界领先的在线投审稿系统。在这个系统中作者可以方便地在线投稿、随时在线查询审稿进度、方便获得审稿意见反馈;流畅规范的审稿流程管理和 Web of Science 智能信息支持,能提高审稿速度和质量。历经 10 多年的创新和升级,

ScholarOne Manuscripts 代表着全球科技期刊在线投审稿的最佳实践。目前 ScholarOne Manuscripts 在全球拥有 1 300 多万用户,被全球 3 000 多种期刊和图书采用。

本刊基于 ScholarOne Manuscripts 的投审稿系统现已正式开通,从 2011 年 2 月 1 日开始,请作者直接登录 <http://mc03.manuscriptcentral.com/jebm> 注册账号提交稿件,或登录本刊网站 <http://www.jebm.cn>, 按网站提示操作。

如有不明之处,请联系《循证医学》编辑部,电话:020-83844620, 020-83827812-51482, E-mail: [xzyxzz@163.net](mailto:xzyxzz@163.net)。

循证医学编辑部